

Juni 2022

Publikation: Pavel Strnad, M.D. et al.: *New England Journal of Medicine*
Fazirsiran for Liver Disease Associated with Alpha1-Antitrypsin Deficiency

New England Journal of Medicine: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2205416>

Die Publikation:

Patienten mit einem schweren Alpha1-Antitrypsinmangel vom Genotyp Pi*ZZ besitzen quasi eine doppelte Krankheitsbelastung. Das falsch gefaltete Z-AAT-Protein kann nicht aus der Leber ausgeschleust werden, akkumuliert dort und führt zu einem so genannten proteotoxischen Stress. Das Fehlen von AAT im Blut führt dann zu einem beschleunigten Abbau des Lungengewebes. Während das fehlende AAT mit einer Augmentationstherapie substituiert werden kann, gibt es für die Lebererkrankung keine zugelassene medikamentöse Option. Die aktuelle Studie, die federführend bei uns in Deutschland durchgeführt wurde, gibt hier erste Hoffnung. Dabei werden die Arbeitskopien, die für die Herstellung von AAT benötigt werden, auch als mRNA bekannt, mit Hilfe einer siRNA namens Fazirsiran neutralisiert, wodurch die AAT-Produktion gehemmt wird. siRNA's stellen dabei einen recht neuen Therapieansatz dar. In den letzten Jahren wurden allerdings vier verschiedene Medikamente, die auf diesem Prinzip beruhen, bereits für andere Erkrankungen zugelassen.

Die aktuelle Studie, die gerade im *The New England Journal of Medicine*, der weltweit angesehensten medizinischen Fachzeitschrift, erschienen ist, hat Fazirsiran insgesamt 16 Probanden appliziert. Vier davon erhielten die niedrigere (100mg), die anderen die höhere Dosis (200mg). Es zeigt sich, dass die Fazirsiran-Gabe zu einer >80%iger Reduktion des mutierten Z-AAT-Proteins sowohl im Blut als auch im Lebergewebe führte. Zudem haben sich die Leberwerte normalisiert. In dem Beobachtungszeitraum von einem Jahr blieb die Lungenfunktion stabil und es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet, die einen Studienabbruch notwendig gemacht hätten.

Kommentar des Studienleiters:

Der Studienleiter, Herr Prof. Strnad sagt hierzu: „Mit dieser Studie können wir zum ersten Mal den Patienten mit einer Leberbeteiligung Hoffnung auf eine medikamentöse Therapie geben. Vor Zulassung müssen zwar noch einige Fragen geklärt werden, bereits heute besteht aber die Möglichkeit, im Rahmen von Zulassungsstudien eine siRNA-Therapie zu erhalten. Zu den weiteren attraktiven Eigenschaften von Fazirsiran gehört die Leber-spezifische Wirkungsweise sowie die lange Wirkungsdauer (es wird jede 12 Wochen als subkutane Spritze appliziert). Wenden Sie sich gerne an uns, sollten Sie weitere Fragen haben.“

Kontakt:

Prof. Dr. Pawel Strnad

Klinik für Gastroenterologie, Stoffwechselerkrankungen und Internistische Intensivmedizin
(Med. Klinik III); Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen

Mail: pstrnad@ukaachen.de